

**Aus der Hals-, Nasen-, Ohren-Klinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz**

Direktor: Professor Dr. med. W. Kley

**Untersuchungen über den Abbau
von Fibrinschaum als Füllmaterial
nach partieller Parotidektomie im Tierversuch**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Birck Ravens
aus Hildesheim

1974

Mainz 1972

Aus der Hals-, Nasen-, Ohren-Klinik
der Johannes Gutenberg Universität Mainz
Direktor: Professor Dr.med.W.Kley

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN ABBAU VON FIBRINSCHAUM
ALS FÜLLMATERIAL NACH PARTIELLER PAROTIDEKTOMIE IM
TIERVERSUCH.

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg Universität Mainz

vorgelegt von

B I R C K R A V E N S

aus Hildesheim

Mainz 1972

Fachbereichsdekan:

Prof. Dr. med. H. Langendorf

Referent:

Prof. Dr. med. W. Kley

Korreferent:

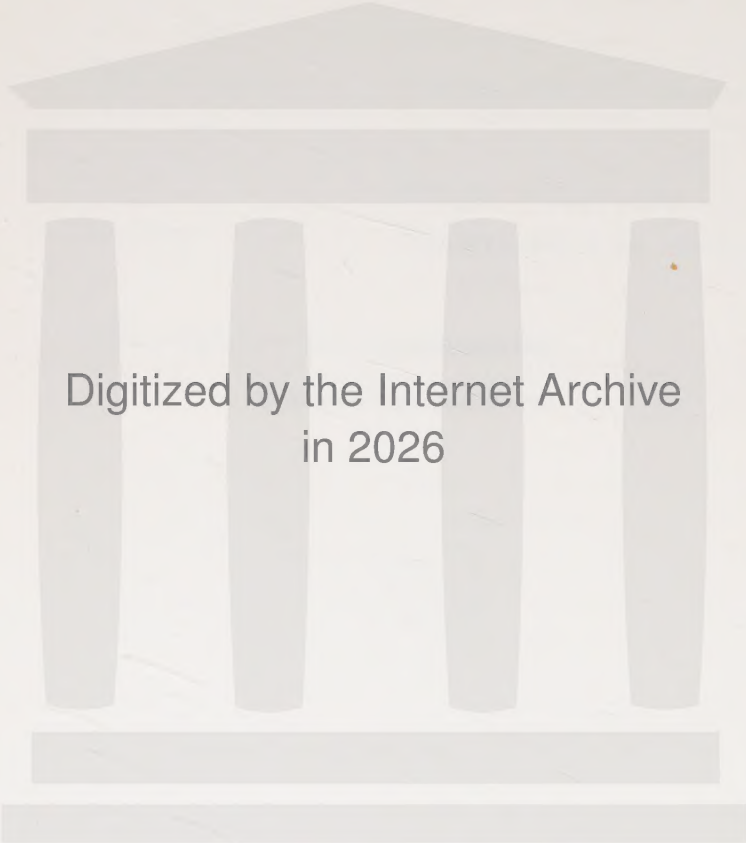
Prof. Dr. med. F. -K. Kößling

Tag der mündlichen Prüfung: 26. Juni 1974



Meinen Eltern

in Dankbarkeit gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552610_0083

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A) Einleitung	1
B) Hauptteil I	
Eigenart und Verwendbarkeit von Fibrinschaum	2
Herstellung	2
Literaturübersicht	4
C) Hauptteil II	
Eigene Untersuchungen	
Versuchsbeschreibung	7
Versuchsgliederung	8
Narkose	8
Operation	9
Postoperative Beobachtung der Versuchstiere	10
Gewinnung des Materials	11
Fixieren und Schneiden des Materials	11
Färben der Schnitte	11
Histologische Untersuchungsbefunde	13
Diskussion der Befunde	17
Schlußfolgerung	20
D) Zusammenfassung	21
Literaturverzeichnis	22

A) Einleitung

Bei benignen Geschwülsten der Glandula parotis treten beim Menschen oft nach partieller bzw. totaler Parotidektomie unter Erhaltung des Nervus facialis kosmetisch beeinträchtigende Substanzdefekte im Praeauricular-und Wangenbereich auf. Um diese Defekte postoperativ zu vermeiden und gegebenenfalls durch fremdes oder körpereigenes Material anzufüllen, soll geprüft werden, ob sich Fibrin in Form eines Schaumes ("Fibrospum"^R), abgesehen von seiner hämostyptischen Eigenschaft, auch als vorübergehendes Füllmaterial anbietet.

Hierbei stellt sich die Frage, ob nach vorausgegangener Resorption des Fibrinschaumes Umbauvorgänge stattfinden und ob ein Ersatz des Implantates durch körpereigenes Gewebe möglich ist. Dies soll im Tierversuch der Glandula parotis des Meerschweinchens nachgeprüft werden.

^R Präparat der Firma Promonta Hamburg.

B) Hauptteil I

Eigenart und Verwendbarkeit von Fibrinschaum

Über Fibrinschaum, der seit ca. 20 Jahren technisch-chemisch hergestellt wird, ist in der Vergangenheit wenig veröffentlicht worden. Die meisten Arbeiten berichten in erster Linie über seine Eigenschaft als Hämostyptikum. Hämostyptika lassen sich allgemein einteilen in :

1. Blutderivate.
2. Natürliche Gerinnungsfaktoren.
a) Fibrin, b) Thrombin, c) Thromboplastin
3. Antifibrinolytika.

Von besonderem Interesse sind Fibrin und dessen Ersatzpräparate zur lokalen Blutstillung auf Fibrin-, Gelatine-, Zellulose- oder Pektinbasis.

Ausgangsmaterial solcher Präparate pharmazeutisch-chemischer Produktion bildet tierisches Blut. Dabei ist Rinderblut am gebräuchlichsten. Das Serum wird nach exakt definierten Methoden behandelt, und es entstehen Präparate wie "Fibrospum, Gelfoam, Gelita, Marbagelan, Surgicel, Tabotamp, Sarbacel und Sango-Stop". Sie liegen in flüssiger und fester Form vor und dienen der Blutstillung und als Füllmaterial.

Herstellung

Basierend auf den Untersuchungen von EBBECKE an Plasma und :
von menschlichem und tierischem Blut wird heute Fibrinschaum aus

Rinderserum hergestellt. Im Gegensatz zu Fibrinersatzpräparaten aus Zellulose oder Gelatine wird bei Fibrinschaum aus Rinderserum die Gefahr der Antigen-Antikörper-Reaktion und der möglichen Abstoßung durch die Zerstörung der spezifischen Aminosäuresequenz herabgesetzt. Dies wird durch teilweise Denaturierung erreicht, wobei die Proteinketten in atypische Bausteine zerfallen.

Die Herstellung des Fibrinschaumes erfolgt durch Behandlung von Serum mit naszierendem Sauerstoff. Einer Kristallisation gleich legen sich die Fibrinmoleküle bei der Gerinnung aneinander, die -wie im elektronenmikroskopischen Bild sichtbar (EBBECKE) - bereits geformte, langgestreckte Riesen- und Fadenmoleküle sind. Durch verschiedenartigste Anordnung und Ausrichtung oberflächenparalleler Schichten oder Häutchen entsteht eine "Vernetzung". Zwischenmolekulare Kräfte gruppieren hier einzelne Moleküle zu größeren Verbänden mit bestimmter Struktur.

Das aus Rinderserum hergestellte Fibrinschaumpräparat "Fibrospum" ist in trockenem Zustand "plastisch" und damit gut verformbar und dehnbar. Angereichert wird es geringfügig elastisch. Wegen seines spongösen Aufbaues hat es eine sehr große Oberfläche, die ca. 80 cm^2 beträgt. Durch die Saugfähigkeit nimmt es das Blut des Operationsgebietes auf und liefert gleichzeitig den Thrombozyten gute Haftmöglichkeiten. Bei der Berührung zerfallen die Blutpförtchen und setzen Thrombokinase frei.

Auf diesem Wege wird die Blutgerinnung eingeleitet, die zusätzlich durch die starke Klebkraft des Fibrinschaumes auf feuchter Unterlage unterstützt wird, was im Sinne einer Tamponade wirkt.

Literaturübersicht

Die ersten Versuche mit Fibrinschaum wurden von GREY (1915) gemacht. Er stellte Fibrinstückchen aus Schafsblut her und implantierte sie einem Katzenhirn. Die lokale Gewebsreaktion war geringer als die nach Implantation von Muskelstückchen. Nach 6 Wochen hatte eine vollständige, reaktionslose Resorption des Fibrins stattgefunden.

Erst 1930 arbeiteten BAILEY und INGRAHAM in der Neurochirurgie mit Fibrinschaum. Sie untersuchten dabei sowohl die hämostatische Wirkung hinsichtlich des klinischen und pathologischen Verhaltens als auch die Brauchbarkeit als Füllmaterial bei traumatischen Schädel- und Duradefekten, wobei mögliche meningocerebrale Verwachsungen speziell untersucht wurden. Den nach BERING hergestellten Fibrinschaum aus Humanserum implantierten INGRAHAM und BAILEY als kleine Fibrinstückchen in die Leber mehrerer Affen und konnten bereits nach 30 Minuten Blutkoagula in den Maschen des Präparates feststellen. Nach 4 Stunden waren mikroskopisch schon vereinzelt polymorphkernige Leukozyten erkennbar, 3 Wochen später fanden sich nur noch einige Fibrinreste. Die Umgebung des Implantates zeichnete sich durch Bindegewebsproliferation mit mononuklearen und lymphozytären Elementen sowie Riesenzellen aus.

In etwa der gleichen Zeit begann EBBECKE mit Untersuchungen an Blut und Blutfraktionen. Zum erstenmal zeichneten sich hier Möglichkeiten und Wege in Deutschland ab, Fibrinschaum in großtechnischen Verfahren herzustellen. Die breite Anwendung war gewährleistet.

Während sich in den USA die Ansicht durchsetzte (INGRAHAM und BAILEY), Fibrinschaum aus Humanserum herzustellen, um eine gute Verträglichkeit zu gewährleisten, bewies es sich in Deutschland anhand zahlreicher Versuche, daß tierisches Serum speziell vom Rind eine adäquate Grundlage bildete (EBBECKE, 1933).

In der Prostatachirurgie berichteten DENCK und HOHENFELLNER über die Anwendung von "Fibrospum und Sarbacel". Beide Präparate waren gut verträglich. "Fibrospum" wurde jedoch schneller resorbiert, da es im Gegensatz zu "Sarbacel" aus tierischer Substanz besteht.

Im Meerschweinchenversuch implantierten KADATZ und JOSEPHANS "Fibrospum" zwischen Haut und Muskulatur. Sie konnten keine Antigeneigenschaft feststellen, was von EBBECKE bestätigt wurde.

STILLE und KRETZSCHMAR setzten Fibrinstücke in die Oberschenkelmuskulatur von Meerschweinchen und wiesen histologisch eine komplikationslose Resorption mit nachfolgendem Ersatz durch Bindegewebe nach.

Aus der Thoraxchirurgie wußte TUNNERHOFF von einer Vielzahl von Erfolgen bei der Anwendung von "Fibrospum" zu berichten. Die Epithelschicht des Ableitungsbronchus einer Kaverne wurde entfernt und auf die blutige Fläche eine Fibrinplombe gesetzt. Dabei mußte auf strenge Sterilität des Ableitungsbronchus geachtet werden, damit eine eitrige Abstoßung des Fibrins vermieden wurde. Durch proteolytisch-fermentativen und leukozytären Abbau und gleichzeitige Anwesenheit von Fibroblasten entstand über mehrere Wochen ein bindegewebiger Bronchusverschluß durch Narbengewebe.

In Anknüpfung an die Versuche von GREY als auch an die von BAILEY und INGRAHAM berichtete BECKER (1954) über das Abdecken von Duradefekten bei Katzen mit Platten aus Fibrinschaum. Er applizierte diesen, wie in der Mehrzahl aller beschriebenen Versuche, trocken. Darüber hinaus empfahl er außerdem, die Platten mit Thrombin zu benetzen. Durch Verklebung wurden Defektfüllung und rasche Blutstillung auf ideale Weise kombiniert. Auch diese Versuche verliefen erfolgreich.

Ein großer Teil der entsprechenden Literatur berichtete über Fibrin und ähnliche Ersatzpräparate z.B. "Gelatine" bzw. "Gelitafoam" in Zusammenhang mit Blutgerinnung, Blutstillung, lokaler Blutungsneigung und Hämophilien verschiedenster Ursachen. Die Präparate dienten hierbei nicht als Ersatz oder Füllmaterial von Operationsdefekten. Verschiedenste Anwendungs- und Behandlungsmöglichkeiten und therapeutischer Effekt von Thrombinpräparaten wurden beschrieben. Sie stellten flankierende Maßnahmen dar, um möglichst raschen Blutungsstillstand zu erzielen.

So zeigte MARX hämostatische Möglichkeiten der Vermeidung von Hämophilien auf. WIEGAND und RIECKER berichteten über Behandlungsmethoden mit "Fibrospum" und "Topostasin" bei Nasenbluten.

In der Kieferchirurgie beschrieb HAUBERRIGER die Verhinderung von Hämatomen mittels "Fibrospum". Bei Zahnextraktionen mit verstärkter Blutungsneigung waren therapeutische Maßnahmen oft unumgänglich. In die Zahnalveole eingebracht, kamen Sickerblutungen nach wenigen Sekunden zum Stillstand; begünstigt durch die starke Klebkraft des Fibrinschaumes (OSTEN).

KLEY berichtete 1955 über die Verwendung von "Collagen-Tampon" und "Gelita-Tampon" bei tympanoplastischen Eingriffen im Mittelohrbereich. Wegen der hämostatischen Wirkung einerseits und andererseits wegen der Verwendung als Füllmaterial wurde das Cavum tympani mit Tampon-Material ausgefüllt. Hier fand sich, daß nach leukozytärer Resorption kein Ersatz durch körpereigenes Gewebe erfolgte.

C) Hauptteil II

Eigene Untersuchungen

Da Beobachtungen über die Verwendbarkeit als Füllmaterial bei Operationsdefekten vorlagen, wurde "Fibræspum" in Form eines Schaumes als Testsubstanz der eigenen Versuche verwandt. Versuche an Leber, Lunge, Prostata und anderen Organen (EBBECKE, BAILEY, INGRAHAM, TÜNNERHOFF, OSTEN, BECKER) ließen auch eine gute Verträglichkeit im Bereich anderer Drüsen, hier insbesondere der Glandula parotis, vermuten.

Versuchsbeschreibung

Um eine weitgehend gleiche Grundlage für die Versuche zu schaffen, wurden als Versuchstiere Meerschweinchen einer Rasse (T.IV) verwandt, die für die vorliegenden Untersuchungen als geeignet erschienen. Alle Tiere waren weiblichen Geschlechts und wogen zwischen 450-500 gr.

Die Haltung erfolgte in speziellen Ställen, die luftig, heizbar, sowie hell waren und täglich gereinigt wurden. Neben Wasser erhalten

die Tiere vor und nach der Operation ein Kraftfutter, welches in einem abgewogenen Verhältnis mit den Vitaminen A, C, E, K, B₁, B₂, Antistiffnessfaktor, Biotin, Citrovorumfaktor, Pantothen-säure und Fettsäure angereichert war.

Versuchsgliederung

Die Gesamtzahl der Versuchstiere betrug 24. Die 1. und 2. Versuchsreihe bestand aus je 5 Tieren, die 3. Versuchsreihe aus 4 Tieren und die 4. und 5. Versuchsreihe aus je 5 Tieren. Die Tiere der 1. Versuchsreihe wurden am 6. Tag, die der 2. Versuchsreihe am 10. Tag, die der 3. am 15. Tag, der 4. am 20. Tag und die der 5. Versuchsreihe am 40. Tag post operationem getötet und die zu untersuchenden Präparate angefertigt.

Aufgrund der Erfahrungen einiger Autoren an anderen Organen von Meerschweinchen waren in den ersten 3 Wochen stärkere Umbauvorgänge zu erwarten. Deshalb wurden bei diesen Versuchen die Versuchs- und Untersuchungsfolgen enger gehalten.

Narkose

Die Betäubung der Versuchstiere wurde mit dem Barbitursäurederivat Pentobarbital-Natrium durchgeführt. Pro 100 gr. Körpergewicht wurden ca. 20 Min. vor Operationsbeginn 0,15 mg in 0,15 ml Flüssigkeit langsam intraperitoneal verabreicht. Die Narkosedauer von etwa 1 Stunde war ausreichend, um die Teilresektion der linken Glandula parotis unter Schonung des Nervus facialis durchzuführen.

Operation

Die Entscheidung für eine Teilresektion entstand aus der Überlegung, einerseits die Funktion des Nervus facialis und der Muskulatur zu erhalten, und andererseits die Defektfüllung nur bis zu einer bestimmten Größe -entsprechend des resezierten Drüsenmaterials- durchzuführen. Bei den Versuchen mußte berücksichtigt werden, daß eine totale Exstirpation den Verlust oder zumindest eine Schädigung des Nervus facialis bedeutet hätte. Durch eine nervöse Störung wäre sicher eine Irritation der normalen Lebensabläufe der Tiere erfolgt. Gestörte Nahrungsaufnahme hätte möglicherweise die Versuche selbst in Frage stellen können.

Nach schonender Entfernung der Haare und gründlicher Desinfektion mit Dijazol im erweiterten Operationsgebiet wurde nach Durchtrennung der Cutis und Subcutis durch einen praeaurikulären Längsschnitt der knorpelige Gehörgang sowie die Parotiskapsel dargestellt. Nach Durchtrennung der Kapsel und Darstellung des Nervus facialis wurde jeweils der oberflächliche Parotislappen unter Schonung der einzelnen Nervenäste reseziert.

Aus vorgefertigten Fibrinschaum-Platten zugeschnittene Fibrinstückchen in der Größe von $1,0 \times 0,5 \times 0,3$ cm wurden im Operationsgebiet eingebracht. Diese wurden nicht trocken verwendet, sondern vor Operationsbeginn in eine Nährlösung getaucht, die je zur Hälfte aus RINGER-Lösung und einem Nährmedium nach EARLE mit 0,5 % Lactalbumin-Hydrolysat, jedoch ohne Natriumcarbonat bestand. Pro 100 cm^3 Nährlösung wurde noch als antibiotischer Schutz 0,53 gr D- α -Aminobenzylpenicillin-Natrium hinzugegeben. Mit atraumatischen Chromcutnähnten wurde das Operationsgebiet schichtweise ver-

schlossen. Das atraumatische, absorbierende Nahtmaterial sollte schmerzhaftes Fädenziehen ersparen und eine reizlose Heilung des Operationsgebietes gewährleisten.

Zur Vermeidung einer Infektion wurde das Wundgebiet zusätzlich noch mit Nobecutan-Spray behandelt.

Postoperative Beobachtung der Versuchstiere

Bei den täglichen Kontrollen ergab sich unauffälliges Verhalten der Meerschweinchen mit der üblichen Freßlust, die diesen Tieren eigen ist. Meerschweinchen sind sehr schreckhafte Tiere, die sich leicht Verletzungen zuziehen können. Daher hatte der Umgang mit ihnen oder in deren Nähe mit ruhigen Bewegungen zu erfolgen.

Im Bereich des Implantates war bei allen Tieren zunächst eine leichte Vorwölbung im Operationsgebiet sichtbar. Nach dem 3.postoperativen Tag nahm diese geringfügig zu. Zwischen dem 8.und 10. postoperativen Tag begann die Schwellung wieder kontinuierlich abzunehmen und war nach dem 19.Tag gänzlich verschwunden. Dies war bei 8 von den 10 Tieren der 4.und 5. Versuchsreihe der Fall. In der 3.Versuchsreihe besaß 1 Tier bereits nach dem 15.Tag keine Schwellung des Operationsgebietes mehr.

Nach 8 Tagen hatte bei 18 der 19 Tiere aus der 2.bis 5.Versuchsreihe eine primäre, reizlose Wundheilung stattgefunden. Zeichen der Entzündung wies nur 1 Tier auf.

Nach dem 30.Tag ergab sich bei der Kontrolle der 5.Versuchsreihe eine völlige Unauffälligkeit in der Narbenbildung.

Gewinnung des Materials

Die Versuchstiere wurden durch intraperitoneale Injektion der fünffachen Dosis des verwendeten Narkosemittels getötet. Die Exstirpation des Operationsgebietes erfolgte mit dem umgebenden Gewebe.

Fixieren und Schneiden des Materials

Das Fixieren des Materials begann mit Formalin. Nach dem Wässern folgten Bäder einer aufsteigenden Alkoholreihe (50 %, 70 %, 80 %, 96 %, 98 %,) sowie von Benzol, Methylbenzoat I und Methylbenzoat II. In jedem dieser Bäder verblieben die Präparate je einen Tag. Im Anschluß an ein 24-stündiges Paraffinbad und Eingießen des Materials in Paraffinblöcke begann das Schneiden der Präparate.

Die Schnittstärke lag bei ca. 7μ . 6 bis 10 Serienschnitte und Einzelschnitte wurden aus den Präparaten angefertigt, um mögliche Veränderungen der Abbau- und Umbauvorgänge in den verschiedensten Tiefen des Präparates erfassen zu können.

Bei der 1. Versuchsreihe erwies sich das Anfertigen der Schnitte als schwierig, weil keine feste Verbindung zwischen Implantat und körpereigenem Gewebe bestand. Während des Schneidens sprang das Implantat wiederholt aus dem Präparat. Gelegentlich wurde es auch beim Färben herausgelöst.

Färben der Schnitte

Die verwendeten Färbemethoden stellten Mehrfach-Färbungen dar:

1. Hämatoxylin-Eosin; Chromatin wird blau, während Zytoplasma und Intrazellulärsubstanz rosa erscheinen.
2. GOLDNER-Färbung; sie ist eine modifizierte MASSON[®] sche Trichromfärbung. Kerne werden bräunlich-schwarz, Cytoplasma ziegelrot, Erythrozyten orangegelb und Bindegewebe grün.

H.-E.-Färbung:

Xylol	2 x 15 Min.	entparaffinieren
Alkohol 98 %	je 10 Min.	
96 %		
70 %		

Wasser	5-10 Min.	färben
HTX Delafield	20 Min.	
Wasser-fließend (bläuen)		
mindestens	10 Min.	
Aqua dest.	10 Min.	
HCL-Alkohol		
(kurz-Differenzierung)	10 Min.	
Eosin	1 Min.	

Alkohol 70 %	je 10 Min.	entwässern
96 %		
98 %		
98 %		
Xylol	15 Min.	

GOLDNER-Färbung:

Entparaffinieren wie bei H.-E.-Färbung

Kernfärbung mit WEIGERT schem Eisenhämatoxylin	1-2 Min.
Auswaschen in fließendem Wasser	10 Min.
Färben mit Azophloxin	5 Min.
Abspülen in 1 %-iger Essigsäure	
Differenzieren in Phosphormolybdänsäure-Orange	15 Sek. - 30 Min.
Abspülen in 1 %-iger Essigsäure	
Gegenfärbung mit Lichtgrün	5 Min.
Auswaschen in 1 %-iger Essigsäure	5 Min.
Absoluter Alkohol (3 x)	

Abschließend werden die Präparate eingedeckt und geglast.

Histologische Untersuchungsbefunde

I. Versuchsreihe (6 Tage post operationem)

Bei der Betrachtung im Mikroskop war um das Implantat ein breiter Wall von überwiegend eosinophilen, segmentkernigen Leukozyten zuerkennen (Abb.1). Daneben fanden sich auch neutrophile Leukozyten, Lymphozyten und Erythrozyten, jedoch in weit geringerer Zahl. Fibroblasten und Fibrocyten ebenso wie neugebildetes Binde- bzw. Granulationsgewebe war nicht erkennbar. Das netzwerkähnliche Fibringerüst wurde von den oberflächlichen Anteilen her von Leukozyten infiltriert. Die Implantatmitte war noch nicht von Leukozyten erreicht. Dagegen waren die Enden des quaderförmigen Fibrinstückes stark infiltriert. An diesen Eck- und Endpunkten waren die ersten Zeichen der Auflösung des Implantates sichtbar.

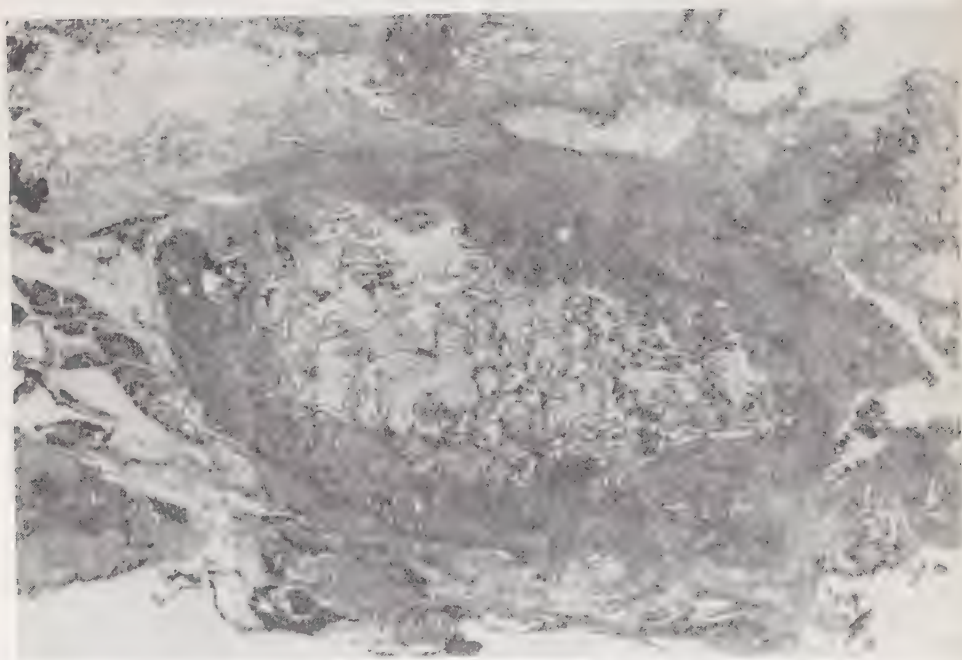


Abb.1 : 1.Versuchsreihe (6 Tage post operationem)

Neben neutrophilen Leukocyten und Lymphocyten umgibt ein breiter Wall von eosinophilen, segmentkernigen Leukocyten das Implantat, dessen Eckpunkte erste Zeichen phagozytotischer Auflösung zeigen.

Wegen ihrer phagocytotischen Eigenschaft war das Fibringerüst stark mit Leukozyten besetzt. Der das Implantat umgebende Leukozytenwall verhinderte den Kontakt zwischen körpereigenem Gewebe und Fibrinschaum. In den Hohlräumen des Fibringerüsts war die Zahl der Leukozyten geringer. Der Inhalt der Hohlräume bestand aus einer fibrinösen Flüssigkeit. Von peripher nach zentral nahm die Zahl der in den Hohlräumen befindlichen und die Zahl der am Fibringerüst haftenden Leukozyten ab (Abb.2). Besondere Prädilektionsstellen der Leukozyten am Fibringerüst schienen nicht zu bestehen. An einigen Stellen hatte das Implantat größere Hohlräume und ein gröberes Fibringerüst. Hier war gleichzeitig eine etwas stärkere Anhäufung von Leukozyten zu erkennen (Abb.3).

II. Versuchsreihe (10 Tage post operationem)

Der das Implantat umgebende Leukozytenwall war jetzt dünner geworden und an seiner stärksten Stelle nur noch halb so breit wie vergleichsweise in der I. Versuchsreihe. Bei 3 Versuchstieren war dieser Wall bereits an mehreren Stellen durch gebildetes Granulationsgewebe durchbrochen (Abb.4), das punktförmig ersten Kontakt zwischen umgebendem Gewebe und dem Fibrinstück herstellte. Eine gerichtete Anordnung oder Strukturierung innerhalb des jungen Gewebes war nicht erkennbar. Bei 2 weiteren Versuchstieren dieser Reihe war der Kontakt schon an mehreren Stellen flächenmäßig ausgedehnt, wovon sich in einem Fall weitgehende Granulationsgewebsbildung unter Verdrängung des Leukozytenwalls zeigte. Nach der Phagocytose und Resorption des Implantates, wurde nun die Aktivität von Fibroblasten und Fibrozyten erkennbar. In großer Anzahl waren die Leukozyten außerdem bis zur Implantatmitte vorgedrungen (Abb.5] In Richtung des restlichen, tiefen Parotidgewebes nach subcutan hin und zum angrenzenden Muskelgewebe waren keine Unterschiedlichkeiten in der Anhäufung der Leukozyten und der begonnenen Granulationsbildung festzustellen.

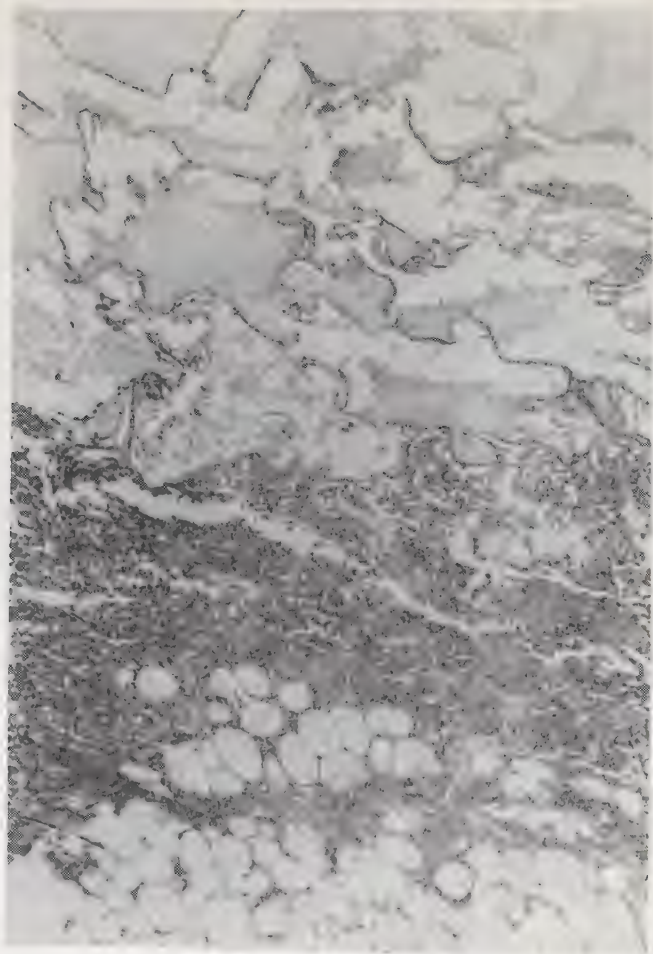


Abb. 2 : 1.Versuchsreihe (6 Tage post operationem)

Die Zahl der am Fibringerüst haftenden und der in den Hohlräumen des Implantates befindlichen Leukocyten nimmt in Richtung der Implantatmitte ab.

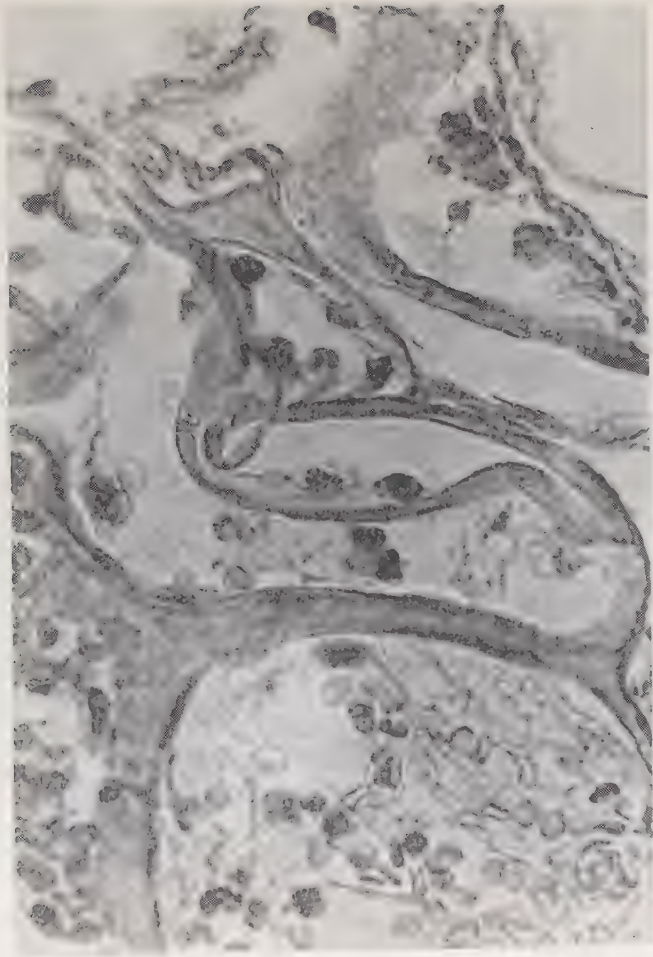


Abb. 3 : I. Versuchsreihe (6 Tage post operationem)

An Stellen größerer Hohlräume und größeren Fibringerüsts
ist eine stärkere Anhäufung von Leukocyten zu beobachten.



Abb. 4 : II. Versuchsreihe (1o Tage post operationem)

Erste Granulationsgewebsbildung am Rande des Implantates
beginnt den Leukocytenwall zu verdrängen.

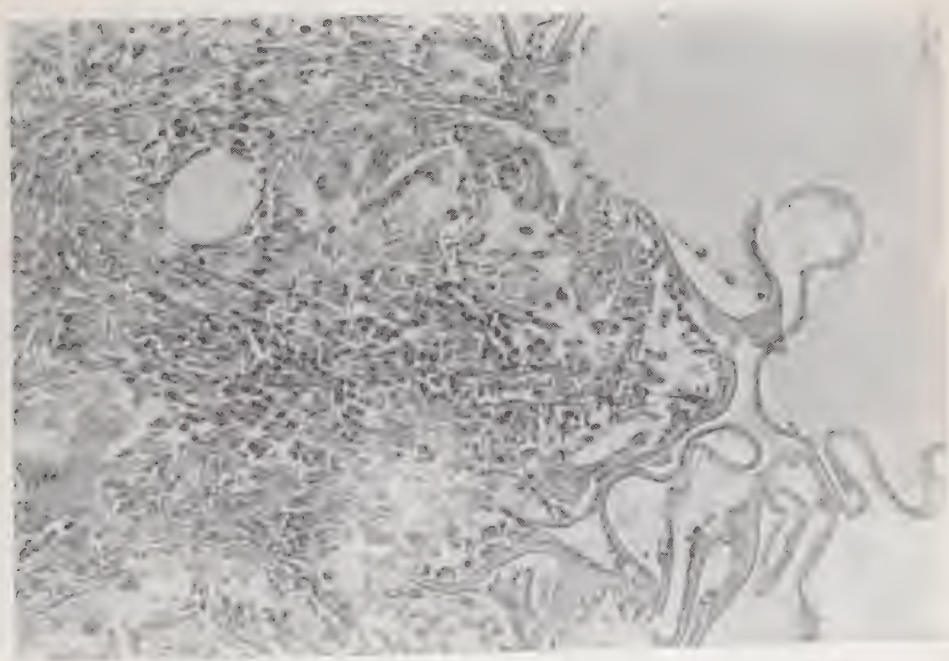


Abb. 5 : II. Versuchsreihe (1o Tage post operationem)

Durch die Aktivität von Fibroblasten und Fibrocyten entsteht
im Implantat herdförmig junges Granulationsgewebe.

Das Fibringerüst war dicht mit Leukozyten besetzt, während die Zwischenräume neben jungen Leukozyten auch Zelltrümmer oder zerfallene Leukozyten aufwiesen. Durch fermentativen und phagocytären Abbau der Leukozyten war die Struktur des Fibringerüstes bereits dünner bzw. zierlicher geworden, wodurch die Hohlräume leicht vergrößert erschienen. Gelegentlich fielen basophil angefärbte Fibrinanteile und Leukozyten auf. Die bestehenden Verwachsungen durch Granulationen am Rande des Implantates stellten sich als Zeichen einer ersten Gewebssprossung mehr eosinophil dar.

III. Versuchsreihe (15 Tage post operationem)

Hier fand sich ein der vorhergehenden Reihe vergleichbares Bild mit einem kontinuierlichen Fortschreiten der Ab- und Umbauvorgänge. Unterschiedlichkeiten in den Präparaten dieser Versuchsreihe waren nicht erkennbar. Das Granulationsgewebe um das Implantat bildete jetzt einen zusammenhängenden Saum, der gleichzeitig breiter geworden war. Das Volumen des Implantates hatte an Umfang abgenommen (Abb.6). Das Fibringerüst war jetzt dünner und mehr fadenförmig, was auf eine weitere leukozytäre Resorption schließen ließ. Beweisend dafür waren zerfallene Leukozyten, die immer wieder anzutreffen waren. An einzelnen Stellen des Fibringerüstes wiesen kleine basophil gefärbte Bereiche auf Verkalkungen hin, wofür besonders bevorzugte Ablagerungsstellen nicht erkennbar waren. Gegenüber der 2. Versuchsreihe hatte die Basophilie einzelner Fibrinanteile geringfügig zugenommen; jedoch wies 1 Tier diese nicht auf.

Das Granulationsgewebe des Randsaumes zeigte stellenweise bereits Übergänge zur Vernarbung. In dem von der Peripherie in das Innere des Fibrinschaumes vorrängende Gewebe fanden sich Histiozyten und Fibrozyten. Außerdem waren vereinzelt Riesenzellen zu erkennen. Sie ließen auf einen zusätzlichen Abbau schließen.

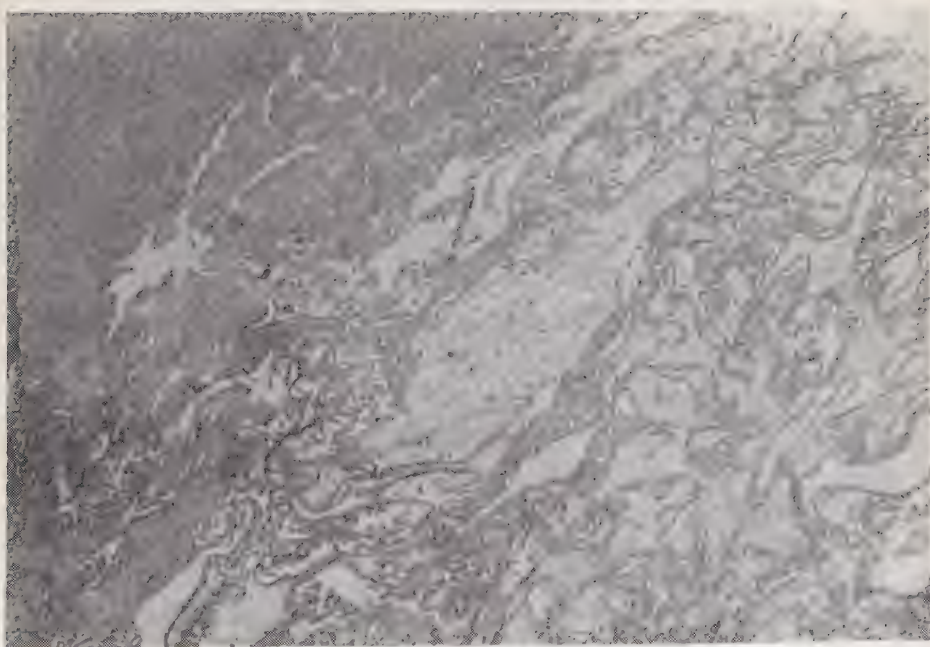


Abb. 6 : III.Versuchsreihe (15 Tage post operationem)

Der Granulationsgewebesaum ist breiter geworden und zeigt stellenweise Übergang zur Vernarbung. Das Implantat ist geschrumpft und hat basophile Verkalkungen sowie Fibrinanteile. Riesenzellen wie auch Histiocyten und Fibrocyten weisen auf Ab-und Umbauvorgänge hin.

Bemerkenswert war weiterhin noch eine geringfügige Proliferation des Parotisparenchyms, wobei es sich wahrscheinlich um Wucherungen kleiner Ausführungsgänge handelte, die auch von RAUCH beim Menschen beschrieben wurden. Neues sekretionsfähiges Drüsengewebe konnte jedoch bei keinem Tier beobachtet werden!

IV. Versuchsreihe (20 Tage post operationem)

Die anfängliche Ausdehnung des Fibrinimplantates war in den meisten Präparaten jetzt dadurch wiederzuerkennen, daß nunmehr ersatzweise ein breiter Rand von Granulations- und Narbengewebe entstanden war. Dies war zum Teil faserartig ausgerichtet. Das Zentrum des Implantates zeigte sich als ungeordnetes, geknüllt erscheinendes Granulationsgewebe. Darin eingelagert fanden sich Fibrinschaumreste, die von Leukozytenansammlungen umgeben waren (Abb.7). Auch Fremdkörperriesenzellen waren anzutreffen. Stellen von Verkalkung hatten sich im restlichen Fibrin ebenso wie im Granulations- und Narbengewebe gebildet.

Die Ab- und Umbauvorgänge bei einem Versuchstier waren im Vergleich zu den anderen Tieren dieser Reihe nicht soweit fortgeschritten, vergleichbar der 3. Versuchsreihe.

Die Randbezirke des Granulations- und Narbengewebe wiesen Gefäßneubildungen auf. Das umgebene Bindegewebe und die bindegewebigen Anteile von Drüse und Muskeln zeigten Fibroblasten- und Fibrozyten-tätigkeit. Auch diese Bezirke bildeten in geringem Maße neue Gefäße.

Insgesamt handelte es sich um mesenchymales, zellreiches Narbengewebe mit kernhaltigem, syncytialem Fibrozytennetz und zwischengelagerter Interzellulärsubstanz. Im unmittelbaren Bereich der cutanen und subcutanen Narbe schien das Bindegewebe hyalinen Charakter zu haben.

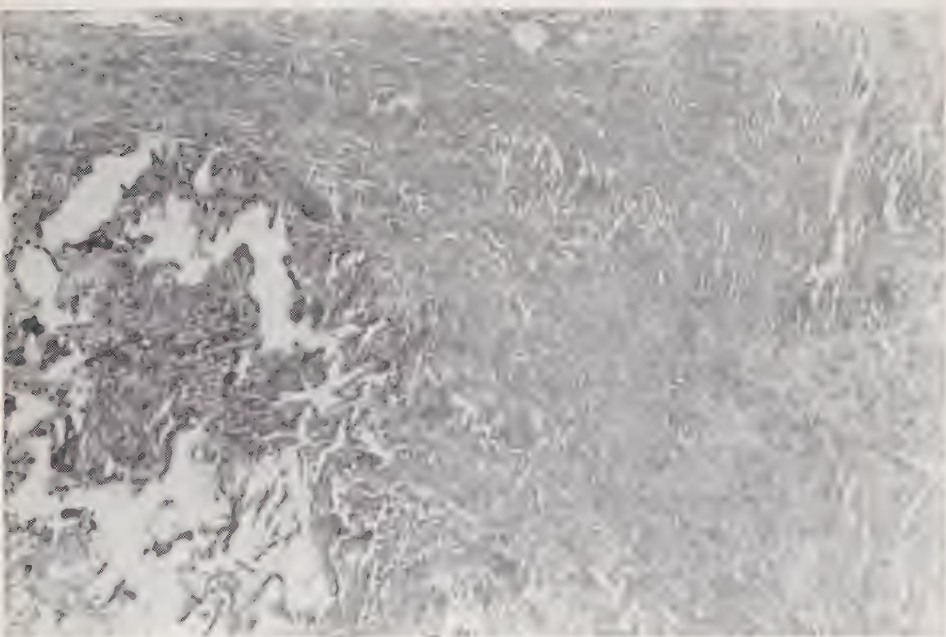


Abb. 7 : IV . Versuchsreihe (2o Tage post operationem)

Faserartig ausgerichtetes Granulations- und Narbengewebe umgibt das ungeordnete, geknäulte Granulationsgewebe des Implantatinneren, in dem Verkalkung und von Leukocyten und Fremdkörperriesenzellen umgebene Fibrinreste eingelagert sind.

V. Versuchsreihe (4o Tage post operationem)

Nach 4o Tagen stellte sich ein der 4.Versuchsreihe vergleichbarer Gesamteindruck dar. Das entstandene narbige Bindegewebe war mit dem angrenzenden Muskel-und Drüsengewebe sowie dem bereits vorhandenen Bindegewebe narbig verwachsen (Abb.8). Das neugebildete Gewebe hatte sich parallel zur Cutis in geordneten Strukturen ausgerichtet. Hier waren Gefäße anzutreffen, die allerdings nicht sehr zahlreich waren. Im Zentrum des ursprünglichen Implantates befanden sich vereinzelte Fibrinsplitter (Abb.9).

Granophile, interzelluläre Ablagerungen wiesen auch hier an einzelnen Stellen auf Verkalkungen hin. In den Bereichen fortgeschrittener Ver-narbung, vorwiegend in den Randzonen des Implantatgebietes, fanden sich geringe Eisenpigmentablagerungen. Sofern noch herdförmiges Granulationsgewebe im Zentrum bestand, waren Fremdkörperriesenzellen anwesend. Jedoch waren diese ebenso wie die Leukozyten nur vereinzelt anzutreffen.

Das Drüsengewebe wies keine weiteren Proliferationen auf als in der 3.Versuchsreihe festgestellt werden konnte.

Diskussion der Befunde

Es ließ sich feststellen, daß bei den Versuchstieren nach partieller Resektion des oberflächlichen Parotislappens die Organisation des implantierten Fibrinschaumes mit einer massiven Invasion von Leukozyten begann. Nach immunologischem Gesichtspunkt wäre dies eine entzündliche Fremdkörperreaktion, die jedoch komplikationslos verlief. Nach dem 8. bis 1o Tag hatte die Phase der Infiltration von Leukozyten ihren Abschluß gefunden. Das Fibringerüst war mit Leukozyten



Abb. 8 : V. Versuchsreihe (4o Tage post operationem)

Das neugebildete Bindegewebe ist mit dem umgebenden Gewebe narbig verwachsen und hat sich parallel zur Cutis ausgerichtet. Die Parotisl ppchen sind stellenweise proliferiert.

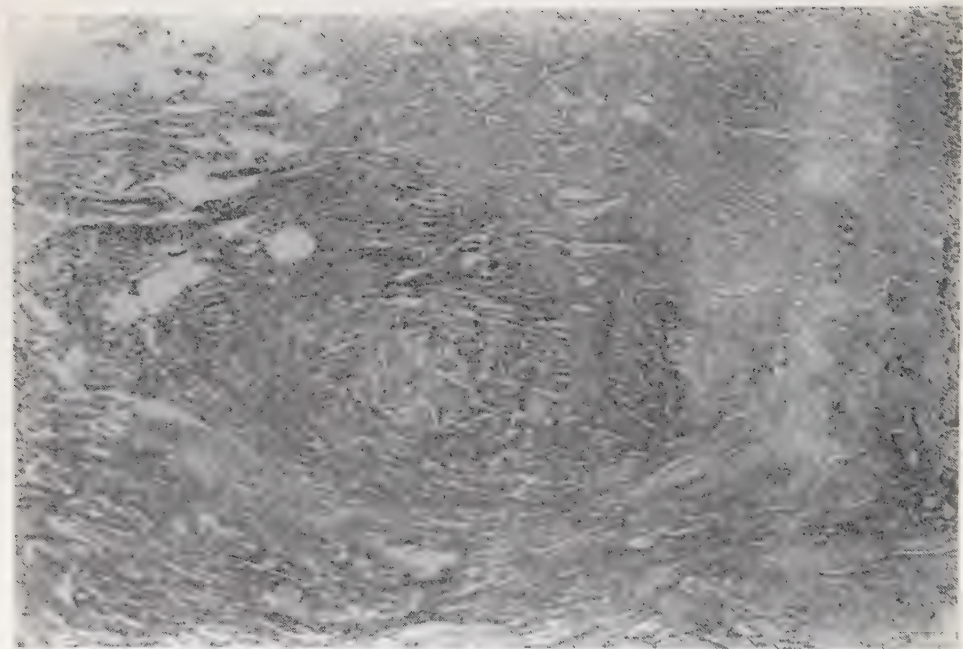


Abb. 9 : V. Versuchsreihe (40 Tage post operationem)

Im Zentrum des Implantates sind vereinzelte Fibrinsplitter von Fremdkörperriesenzellen und Leukocyten umgeben. Granophile, interzelluläre Ablagerungen deuten auf Verkalkungen.

dicht behaftet und die Hohlräume des Fibrinschaumes waren mit Leukozyten angefüllt. Zu diesem Zeitpunkt hatte die Schwellung im Operationsgebiet ihre größte Ausdehnung erreicht, um dann langsam wieder abzuklingen. Neben jungen, zur Phagocytose fähigen Leukozyten fanden sich auch zerfallene Leukozyten, als Zeichen der Resorption an deren Zelltrümmern erkennbar. Der Abbau des Implantates ging von den oberflächlichen Regionen aus, und das Fibrin-gerüst wurde dünner. Damit bewies sich die fermentative und phagocytotische Aktivität der Leukozyten nach dem 10. postoperativen Tag. Aus zerfallenen Leukozyten freigesetzte, unspezifische Eiweißstücke bildeten Bauelemente für die Tätigkeit von Fibroblasten und Fibrozyten.

Nach dem 15. Versuchstag war etwa die Hälfte des ursprünglichen Implantates durch junges Granulationsgewebe ersetzt. Dabei lagen Bezirke von Fibrinresten und Granulationsgewebe in ungeordneter Folgebeneinander. Das entstandene Granulationsgewebe erschien im mikroskopischen Bild herdförmig und geknäult.

Bis zum 19. Tag (4. und 5. Versuchsreihe) war die sichtbare Schwellung im Operationsgebiet nicht mehr zu erkennen.

Am 20. Tag post operationem war das Fibrin durch Granulationsgewebe fast vollständig ersetzt. Die ersetzten Randbezirke des Implantates zeigten Verwachsungen mit dem umliegenden Gewebe. Bis zu diesem Zeitpunkt waren zwei wesentliche Stadien der Organisation des implantierten Fibrinschaumes abgelaufen.

- 1) Von peripher fortschreitende Infiltration segmentkerniger Leukozyten.
- 2) Resorption des Implantates durch Leukozyten mit gleichzeitigem Auftreten von Fibroblasten und Fibrozyten, die Granulationsgewebe entstehen ließen.

Nach 40 Tagen war aus dem Granulationsgewebe mesenchymales, kernhaltiges Bindegewebe entstanden, welches den Defektbereich ausfüllte. Wahrscheinlich konnte durch den geringfügigen Überschuß an Fibrinschaum im Vergleich zum Operationsdefekt eine narbige Einziehung vermieden werden, weil so die Kontraktion des narbigen Bindegewebes kompensiert wurde. Auch bildete sich kein Keloid, was durch einen begünstigenden Einfluß der Nährlösung bedingt sein mag. Soweit ein antibiotischer Schutz durch die verwendete Nährlösung wirksam wurde, dürfte dieser seine Wirkung wahrscheinlich auf die ersten Stadien der Inkorporation des Implantates gehabt haben.

Sowohl die Bildung von Granulationsgewebe als auch die Entstehung des narbigen Bindegewebes war an allen Grenzflächen des Implantates gleichmäßig. Es bestanden keine Unterschiede im Grenzbereich zum tiefergelegenen, restlichen Drüsengewebe hin wie auch in subkutaner Richtung. Die Gefäßneubildung war in den Randbereichen des ersetzten Implantates am stärksten und nahm nach zentral ab, so daß die Versorgung des nunmehr entstandenen körpereigenen Gewebes zum Teil durch Diffusion von peripher her denkbar wäre. Ein Ersatz des Implantates durch Parotisparenchym hatte nicht stattgefunden. Hingegen proliferierte das Ausführungssystem geringfügig in den Bereichen kleiner Ausführungsgänge.

Die herdförmig begrenzten Verkalkungen waren sowohl im Fibrinschaum als auch im Granulations- und Narbengewebe anzutreffen. Ein inhibitorischer Einfluß auf den Versuchsverlauf war durch Vergleiche mit verkalkungsfreien Präparaten nicht feststellbar. Der Grund für die Verkalkung mag Speichelsekretion mit anorganischen Bestandteilen aus den Ausführungsgängen in das Operationsgebiet gewesen sein. Wahrscheinlich wurde auch die vorübergehende, postoperative Schwellung des Operationsgebietes durch Speichelsekretion hervorgerufen. Ödeme waren in keiner Versuchsreihe zu sehen. Makroskopisch und mikroskopisch zeigte sich keine Schrumpfung durch Narbenzug.

Schlußfolgerung

Anhand tierexperimenteller Versuche und der histologischen Aufarbeitung des gewonnenen Materials ließ sich feststellen, daß ein Ersatz des implantierten Fibrinschaumes durch körpereigenes Gewebe möglich war. Es entstand nach vorausgegangener Resorption zunächst Granulationsgewebe, das sich zu narbigem Bindegewebe mesenchymalen Ursprungs entwickelte. Aus den restlichen tiefen Parotisläppchen bildete sich kein neues, funktionstüchtiges Drüsengewebe.

Im Tierversuch konnte nachgewiesen werden, daß Fibrinschaum bei Operationsdefekten im Bereich der Glandula parotis als körperfremdes Material gut verträglich ist und sich als vorübergehendes Füllmaterial eignet.

D) Zusammenfassung

In Versuchen an 24 Meerschweinchen wurde nach partieller Parotidektomie der Operationsdefekt mit dem Fibrinschaum-Präparat "Fibrospum" angefüllt und die Verträglichkeit getestet. In histologischen Präparaten konnte eine leukozytäre Infiltration und die teilweise Resorption des Implantates am 10. Tag post operationem festgestellt werden. Nach dem 20. Tag lag vorwiegend Granulationsgewebe vor, und am 40. Tag war das Implantat durch narbiges Bindegewebe ersetzt. Dies war mit der Umgebung fest verwachsen. Einziehung der Oberfläche der äußeren Haut konnte post operationem nicht festgestellt werden. Die Bildung von funktionsfähigem Parotisparenchym konnte nicht beobachtet werden. Anfängliche Schwellung und Verkalkung im Operationsgebiet stellten keine Komplikationen dar.

Es zeigte sich, daß Fibrinschaum verträglich ist und sich als Füllmaterial anbietet.

Literaturverzeichnis

BAILEY, O. T., INGRAHAM, F. D.: The use of fibrin foam as a hemostatic agent in neurosurgery: clinical and pathological studies
J. Clin. Invest., 23 (1944), S. 591-596

BAILEY, O. T., INGRAHAM, F. D.: Fibrin films in neurosurgery with special reference to their use in the repair of dural defects and in the prevention of meningo-cerebral adhesions.
J. Clin. Invest., 23 (1944), S. 597-600

BECKER, A.: Die Anwendung von Fibrinschaum bei der Versorgung basofrontaler Dura-Hirnverletzungen.
Arch. Ohr., Nas., u. Kehlk.-Heilk., 165 (1954), S. 229-235

BECKER, W. u. BRÜNNER, H.: Über die makroskopische Struktur der Ohrspeicheldrüse.
Z. Laryng. Rhinol., 37 (1958), S. 397-403

BERING, E. A.: The development of fibrin foam as a hemostatic agent and for use in conjunction with human Thrombin.
J. Clin. Invest., 23 (1944), S. 586-590

BIRNMEYER, G. u. SIEBER, J.: Unterschiede im Aufbau der bindegewebigen Parotisanteile.
Z. Laryng. Rhinol., 42 (1963), S. 199-203

DENCK, H. u. HOHENFELLNER, R.: Die Verwendung resorbierbarer Tampons in der Prostatachirurgie.
Chirurg., 27 (1956), S. 364-365

DESS, J. E.: Fibrinogen coagulum as an aid to the operative removal of renal calculi.
J. Clin. Invest., 23 (1944), S. 576-579

- DREPPER, H.: Wegweiser der Arzneibehandlung für den Zahnarzt.
VII. Blutungen und Blutungsübel.
Dtsch.Zahnärztl., 13 (1959), S.715-718
- EBBECKE, U.: Entstehung und Anwendung der aus dem Blut-
plasma hergestellten Fibrinpräparat, insbesondere
des Fibrinschaumes (Fibrospum).
Mat.Med.Nordm., 4 (1952), S.1-8
- EBBECKE, U.: Die Herstellung von Fasern und Membranen aus
Fibrin, ihre Bedeutung für die normale und patho-
logische Anatomie und für die Chirurgie.
Dtsch.med.Wschr. 77 (1952), S.1623-1672
- EGLI, H.: Die Herstellung klinisch verwertbarer Fibrinpräparate
(Fibrinfilin, Fibrinschaum, Fibrinröhren).
Med.-Diss., 1952 Bonn
- ESCHLER, J. u. SCHILLI, W.: Technik und klinische Bedeutung der perkutanen
Speicheldrüsenbiopsie.
Fortschr.Kiefer-u.Gesichtschir., 6 (1960) S.262-265
- GLAS, A.: Die Blutstillung mit Topostasin bei neurochirurgischen
Eingriffen.
Dtsch.med.Wschr., 84 (1959), S.266-267
- GREY, E.G.: Fibrin as a haemostatic in cerebral surgery.
Surg.Gyn.Obstetr., 38 (1915), S.452-454
- GROSS, R.: Beurteilung und Behandlung von Blutungen.
Internist, 2 (1961), S.6-7
- HAUBERRIßER, E.: Blutstillung in der Kieferchirurgie.
Zahnärztl.Prax., 4 (1953), S.5

HAWN, C. v. Z., BERING, E. A., BAILEY, O. T., ARMSTRONG, S. H.: A note on the use of fibrinogen and thrombin in the surface treatment of burns.

J.Clin.Invest., 23 (1944), S.580-585

HELLNER, H.: Wandlungen chirurgischer Krankheitsbilder und -verläufe. III. Teil.

Med.Klin., 56 (1961), S.472-476

HERTL, M.: Methode zur Untersuchung einer Zellsuspension im Schnitt.

Klin.Wschr., 37 (1959), S.161-164

INGRAHAM, F. D., BAILEY, O. T.: Clinical use of products of human plasma fractionation.

J.Amer.med.Ass., 126 (1944), S.680-685

KADATZ u. JOSENHANS: Zitat nach EBBECKE aus: DENCK, H., HOHENFELLNER. Die Verwendung resorbierbarer Tampons in der Prostatachirurgie.

Chirurg., 27 (1956), S.364-365

KLEY, W.: Probleme der Tympanoplastik.

Z.Laryng.Rhinol., 34 (1955), S.271-281

KUHLMANN, K.: Die Anwendung von Topostasinschaum in der Chirurgie.

Med.Welt., 3 (1960), S.192-196

LANGBEIN, H., RAUCH, S., SEIFERT, G.: Histochemische und autoradiologische Speicheldrüsenveränderungen nach partieller Speicheldrüsenresektion.

Z.Laryng.Rhinol., 50 (1971), S.672-685

LORBER, C. G.: Zahnextraktion während Antikoagulationbehandlung.

Med.Klin., 62 (1967), S.37-40

- LUTHER, P., HAUSELT, F.: Neue Erkenntnisse zur Frage der Pathophysiologie und Therapie des Schädel-Hirn-Traumas.
Med.Kin., 56 (1961), S.20-22
- MANNHERZ, K.H.: Über Defibrinierungsblutungen in der Geburtshilfe.
Med.Welt., 5 (1960), S.254-260
- MANOLIDIS, L.: Über die Behandlung der Speicheldrüsenerkrankungen.
Arch.Ohr-, Nas.-u.Kehlk.-Heilk., 180 (1962)
S.622-630
- MARX, R.: Über Hämophilien und Pseudohämophilien.
Münch.med.Wschr., 101 (1959), S.881-885
- MARX, R.: Soforttherapie bei inneren Blutungen.
Pro.Medico., 32 (1963), S.106-107
- MAURER, H., SCHARF, J., BAUER, E.: Blutstillung durch Fibrintamponade.
Dtsch.Med.Wschr., 74 (1949), S.788-790
- MAYER, J.: Unsere Erfahrungen in der Anwendung des Gelatineschwammes.
Arch.Ohr-, Nas.-u.Kehlk.Heilk., 160 (1952),
S.542-546
- OSTEN, W.: Medikamentöse Blutstillung.
Dtsch.med.J., 18 (1967), S.57-63
- RAUCH, S.: Die Speicheldrüsen des Menschen. Anatomie, Physiologie und klinische Pathologie.
Thieme Verlag Stuttgart, 1959
- RAUCH, S.: Zur Physiologie und Pathophysiologie der menschlichen Speicheldrüsen.
Fortschr.Kiefer-u.Gesichtschir., 6 (1960), S.201-210

RIECKER, O.E.: Akut bedrohliche Zustände in der Hals-Nasen-Ohren-
heilkunde.

Dtsch.med.Wschr., 87 (1962), S.2356-2358

RIECKER, O.E.: Nasenbluten.

Therapiewoche. 19 (1969), S.156-157

RIEDER, W., VOELKEL, O.: Wasserlösliche Kontrastmittel zur Darstellung
der Speicheldrüsen.

Z.Laryng.Rhinol., 34 (1955), S.312-322

RUNGE, H., HARTERT, I.: Defibrinierung des Blutes als Ursache schwerer
geburtshilflicher Blutungen.

Geburtsh.u.Frauenheilk., 13 (1953), S.861-869

RUNGE, H., PFAU, P.: Die Koagulopathien in der Geburtshilfe.

Münch.med.Wschr., 102 (1960), S.1949-1955

STILLE, G., PRETZSCHMAR, G.: Zur Resorption von Fibrinschaum.

Med.Klin., 47 (1952), S.1461-1463

TÜNNERHOFF, F.K.: Beobachtungen bei Fibrinplombierung von Ab-
leitungsbronchien drainierter Kavernen.

Mat.Med.Nordm., 4 (1952), S.125-136

TÜNNERHOFF, F.K., SCHWABE, H.K.: Die Wirkung von Prednisolon im
Fibrinimplantationstest.

Arzneimittel-Forsch., 13 (1963), S.306-312

WIEGAND, H.: Die Behandlung des Nasenblutens.

Münch.med.Wschr., 105 (1963), S.678-681

WULLSTEIN, H.: " Die Eingriffe zur Hörverbesserung".

2.Aufl., Thieme Verlag Stuttgart, 1952

WULLSTEIN, H.: Plastischer Wundverschluß ausgedehnter Duraver-
letzungen insbesondere an der Schädelbasis.
Z.Laryng.Rhinol., 32 (1953), S.617-619

WULLSTEIN, H.: Operationen zur Verbesserung des Gehörs.
Thieme Verlag Stuttgart, 1968

ZIPPEL, R., MEYER, P., SCHUBEL, F., BIETZ, G.: Zur Elektrophorese des
Parotissekretes.
Z.Laryng.Rhinol., 48 (1969), S.500-504, S.891-894

Abschließend spreche ich Herrn Professor Dr.med.W.Kley für die freundliche Überlassung des Themas und die großzügigen Arbeitsbedingungen meinen aufrichtigen Dank aus.

Weiterhin danke ich Herrn Dr.med.H.Jung für die wertvolle Unterstützung und Beratung zur vorliegenden Arbeit.

Mein Dank gilt außerdem Herrn Prof.Dr.med.F.-K.Kößling vom Pathologischen Institut für die freundliche Übernahme des Korreferates.

An Eidesstatt erkläre ich hiermit, daß ich mich zur Anfertigung der vorliegenden Arbeit keiner unerlaubten Hilfsmittel und keiner fremden Hilfe bedient habe.

Lebenslauf

Am 24.11.1943 wurde ich, Birck Ravens, als Sohn des Kaufmanns Heinrich Karl Walter Ravens und seiner Ehefrau Marie, geb. Andersen, in Hildesheim geboren.

Nach 5 Jahren Volksschule in Flensburg kam ich 1955 auf das dortige Gymnasium.

Ab 1963 besuchte ich das "Athenaeum" in Stade, wo ich im Herbst 1966 die Reifeprüfung ablegte.

Im WS 1966/67 begann ich in Mainz das Studium der Naturwissenschaften, ab WS 1967/68 studierte ich Veterinärmedizin an der Freien Universität Berlin, wechselte aber im WS 1968/69 zum Studium der Zahnmedizin.

Am 12.10.1970 bestand ich die zahnärztliche Vorprüfung. Danach erhielt ich die Zulassung zum Studium der Allgemeinmedizin und legte am 22.3.1971 die ärztliche Vorprüfung ab.

Seit dem SS 1971 studiere ich Medizin und Zahnmedizin an der Johannes Gutenberg Universität zu Mainz.

